

令和 5 年 4 月 5 日現在

機関番号： 12501
研究種目： 奨励研究
研究期間： 2022～2022
課題番号： 22H04306
研究課題名 ワルファリン服用患者における胆道閉塞時のPT-INR延長と関連因子の検討

研究代表者

中澤 孝文 (Nakazawa, Takafumi)

千葉大学・医学部附属病院・薬剤師

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 400,000円

研究成果の概要：胆道閉塞を有するワルファリン服用患者44人において、胆道閉塞前と胆道閉塞時でワルファリン投与量に有意差はなかった。PT-INRは、胆道閉塞前に比べ胆道閉塞時のPT-INRは有意に延長した。PT-INRは、総ビリルビン（T-Bil）、抱合型ビリルビン（C-Bil）と強い正の相関を示した。さらに、重回帰分析において、従属変数 PT-INRに対し、T-Bil、C-Bilが有意な変数となった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

胆道閉塞時にワルファリン投与量は変化なく、PT-INRの顕著な延長をきたした症例がしばしば観察された。本研究よりワルファリン服用患者において、胆道閉塞時のビリルビン値の上昇とPT-INR延長の関連性が示された。ワルファリン投与量が安定している患者であってもビリルビン値が著しく上昇する胆道閉塞を発症した場合、早期にPT-INRを測定することがより安全なワルファリンの投与につながると考える。

研究分野：医療薬学

キーワード：ワルファリン 胆道閉塞 PT-INR ビリルビン

1. 研究の目的

ワルファリンは、ビタミン K 代謝サイクルを阻害することにより、血液凝固因子 (II、VII、IX、X) の産生を阻害する抗凝固薬である。ワルファリンの投与量を増量していない患者において、胆道閉塞時にプロトロンビン時間-国際標準比 (PT-INR) の顕著な延長がしばしば観察された。脂溶性ビタミンや脂溶性薬剤の吸収は胆汁によって促進されるが、胆道閉塞により腸管への胆汁分泌が低下することでビタミン K の吸収が低下することが知られている。胆道閉塞が PT-INR 延長に寄与した可能性を考えたが、胆道閉塞とワルファリンの効果との関係を調査した報告は少ない。本研究ではワルファリン服用患者において胆道閉塞前と胆道閉塞時の PT-INR 変動に関連する因子を明らかにすることとした。

2. 研究成果

2005 年 4 月から 2021 年 3 月において、千葉大学医学部附属病院肝胆膵外科にて胆道閉塞を有するワルファリン服用患者を後方視的に調査した。調査項目は胆道閉塞前と胆道閉塞時のワルファリン投与量と検査データとした。主要評価項目は、胆道閉塞前と胆道閉塞時の PT-INR 変化値 (Δ PT-INR) と検査データ変化値との関連とした。

対象患者は 44 人であった。胆道閉塞前と胆道閉塞時でワルファリン投与量に有意差はなかった。PT-INR (中央値) は、胆道閉塞前が 1.59 (IQR 1.38–1.95)、胆道閉塞時が 2.27 (IQR 1.60–3.49) であり、胆道閉塞時の PT-INR は有意に延長した ($P < 0.001$)。 Δ PT-INR は、 Δ 総ビリルビン (Δ T-Bil)、 Δ 抱合型ビリルビン (Δ C-Bil) と強い相関を示した (図 1、2)。さらに、PT-INR と検査値の関連性を評価するため、多変量解析を行った。解析手法には重回帰分析を用い、 Δ PT-INR を従属変数とし、 Δ PT-INR と相関を示した検査値 (Δ T-Bil、 Δ C-Bil、 Δ Alb、 Δ ALP) を独立変数とした。多重共線性を考慮し、 Δ T-Bil と Δ C-Bil を同時に変数選択せず、T-Bil モデル (表 1)、 Δ C-Bil モデル (表 2) をそれぞれ作成した。 Δ T-Bil モデルでは Δ T-Bil と Δ Alb が有意な変数、 Δ C-Bil モデルでは Δ C-Bil が有意な変数となった。

本研究により、ワルファリン服用患者において、ビリルビン値の変化 (Δ T-Bil、 Δ C-Bil) と Δ PT-INR の関連性が示された。ワルファリン投与量が安定している患者であってもビリルビン値が著しく上昇する胆道閉塞を発症した場合、早期に PT-INR を測定することがより安全なワルファリンの投与につながると考える。

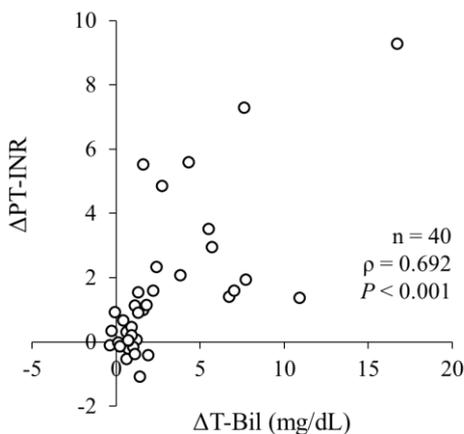


図1 胆道閉塞前後の Δ PT-INRと Δ T-Bilの関連

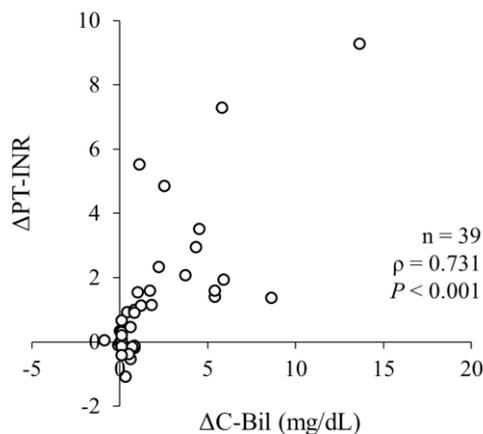


図2 胆道閉塞前後の Δ PT-INRと Δ C-Bilの関連

表1 重回帰分析による胆道閉塞前後の Δ PT-INRと Δ 検査値の関連 (Δ T-Bilモデル)

	No.	偏回帰係数	標準偏回帰係数	95% CI	P-value
Δ T-Bil	39	0.381	0.589	0.228–0.534	<0.001
Δ Alb	39	-1.491	-0.271	-2.664–-0.317	<0.05
Δ ALP	39	0.001	0.227	-0.0001–0.002	0.064

従属変数: Δ PT-INR, $R^2 = 0.630$, Durbin-Watson ratio = 1.869, AIC = 32.103

表2 重回帰分析による胆道閉塞前後の Δ PT-INRと Δ 検査値の関連 (Δ C-Bilモデル)

	No.	偏回帰係数	標準偏回帰係数	95% CI	P-value
Δ C-Bil	38	0.481	0.642	0.297–0.666	<0.001
Δ Alb	38	-1.216	-0.206	-2.495–0.062	0.062
Δ ALP	38	0.001	0.190	-0.0003–0.002	0.127

従属変数: Δ PT-INR, $R^2 = 0.615$, Durbin-Watson ratio = 1.895, AIC = 30.373

主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Takafumi Nakazawa, Shingo Yamazaki, Masashi Uchida, Takaaki Suzuki, Takako Nakamura, Masayuki Ohtsuka, Itsuko Ishii	4. 巻 79
2. 論文標題 Relationship between elevated bilirubin levels and enhanced warfarin effects during biliary obstruction	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 European Journal of Clinical Pharmacology	6. 最初と最後の頁 437-443
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s00228-023-03459-7	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件／うち国際学会 0件）

1. 発表者名 中澤 孝文, 山崎 伸吾, 内田 雅士, 鈴木 貴明, 中村 貴子, 大塚 将之, 石井 伊都子
2. 発表標題 ワルファリン服用患者における胆道閉塞後のPT-INR変動因子解析
3. 学会等名 第32回医療薬学会年会
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

研究組織（研究協力者）

氏名	ローマ字氏名